|  |  |
| --- | --- |
| docétaxel | **EFFETS INDÉSIRABLES** |

***Résumé du profil de tolérance pour toutes les indications :***

Des réactions indésirables considérées comme étant liées de façon possible ou probable à l'administration de docétaxel ont été rapportées chez :

* 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m2 et 75 mg/m2 de docétaxel en monothérapie ;
* 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine ;
* 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine ;
* 92  patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab ;
* 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capécitabine ;
* 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés) ;
* 1276 patientes (744 et 532 respectivement dans les études TAX 316 et GEICAM 9805) ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous) ;
* 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous) ;
* 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aérodigestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

Ces événements ont été décrits en utilisant les critères communs de toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART et MeDRA. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés lors de l'utilisation de docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (< 500/mm3) ont été de 7 jours), anémie, alopécie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

Pour l'association avec le trastuzumab sont présentés les effets indésirables (tous grades) rapportés dans au moins 10 % des cas. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (40 % vs 31 %) et des effets indésirables de grade 4 (34 % vs 23 %) a été observée pour l'association avec le trastuzumab par rapport au docétaxel en monothérapie.

Pour l'association avec la capécitabine, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés (>= 5 %) dans un essai de phase III chez des patientes traitées pour un cancer du sein après échec d'un traitement avec une anthracycline sont présentés (voir Résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine).

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec le docétaxel :

*Affections du système immunitaire :*

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes le plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Affections du système nerveux :*

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères), mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.

La rétention hydrique peut se traduire par un oedème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'oedème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour*** DOCETAXEL ***100 mg/m2 en monothérapie :***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Infections et infestations | Infections (G3/4 : 5,7 % ; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7 % des cas) | Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4 : 4,6 %) |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G4 : 76,4 %) Anémie (G3/4 : 8,9 %) Neutropénie fébrile | Thrombopénie (G4 : 0,2 %) |  |
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité (G3/4 : 5,3 %) |  |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie |  |  |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 4,1 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 4 %) Dysgueusie (sévère : 0,07 %) |  |  |
| Affections cardiaques |  | Arythmie (G3/4 : 0,7 %) | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires |  | Hypotension Hypertension Hémorragie |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée (sévère : 2,7 %) |  |  |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite (G3/4 : 5,3 %) Diarrhée (G3/4 : 4 %) Nausées (G3/4 : 4 %) Vomissements (G3/4 : 3 %) | Constipation (sévère : 0,2 %) Douleur abdominale (sévère : 1 %) Hémorragies gastro-intestinales (sévères : 0,3 %) | OEsophagite (sévère : 0,4 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie Réactions cutanées (G3/4 : 5,9 %) Altération des ongles (sévère : 2,6 %) |  |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (sévère : 1,4 %) | Arthralgie |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Rétention hydrique (sévère : 6,5 %) Asthénie (sévère : 11,2 %) Douleurs | Réaction au site d'injection Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère : 0,4 %) |  |
| Investigations |  | Élévation de la bilirubine (G3/4 : < 5 %) Élévation des phosphatases alcalines (G3/4 : < 4 %) Élévation des ASAT (G3/4 : < 3 %) Élévation des ALAT (G3/4 : < 2 %) |  |

***Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 100 mg/m2 en monothérapie :***

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

*Affections du système nerveux :*

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3 % des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par docétaxel en monothérapie à raison de 100  mg/m2. Ces effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Très rare : 1  cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73 % des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1000 mg/m2 et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines).

L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane : 818,9 mg/m2) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m2) ; toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en monothérapie :***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent |
| Infections et infestations | Infections (G3/4 : 5 %) |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G4 : 54,2 %) Anémie (G3/4 : 10,8 %) Thrombopénie (G4 : 1,7 %) | Neutropénie fébrile |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité (jamais sévère) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie |  |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 0,8 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 2,5 %) |
| Affections cardiaques |  | Arythmie (jamais sévère) |
| Affections vasculaires |  | Hypotension |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 3,3 %) Stomatite (G3/4 : 1,7 %) Vomissements (G3/4 : 0,8 %) Diarrhée (G3/4 : 1,7 %) | Constipation |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie Réactions cutanées (G3/4 : 0,8 %) | Altération des ongles (sévère 0,8 %) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques |  | Myalgie |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (sévère 12,4 %) Rétention hydrique (sévère 0,8 %) Douleurs |  |
| Investigations |  | Élévation de la bilirubine (G3/4 : < 2 %) |

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec la doxorubicine :***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Infections et infestations | Infection (G3/4 : 7,8 %) |  |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G4 : 91,7 %) Anémie (G3/4 : 9,4 %) Neutropénie fébrile Thrombopénie (G4 : 0,8 %) |  |  |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité (G3/4 : 1,2 %) |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition |  | Anorexie |  |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 0,4 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4 %) |  |
| Affections cardiaques |  | Insuffisance cardiaque Arythmie (jamais sévère) |  |
| Affections vasculaires |  |  | Hypotension |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 5 %) Stomatite (G3/4 : 7,8 %) Diarrhée (G3/4 : 6,2 %) Vomissements (G3/4 : 5 %) Constipation |  |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie Altération des ongles (sévère 0,4 %) Réactions cutanées (jamais sévères) |  |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques |  | Myalgie |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (sévère 8,1 %) Rétention hydrique (sévère 1,2 %) Douleurs | Réactions au site d'injection |  |
| Investigations |  | Augmentation de la bilirubine (G3/4 < 2,5 %) Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 < 2,5 %) | Augmentation des ASAT (G3/4 < 1 %) Augmentation des ALAT (G3/4 < 1 %) |

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec le cisplatine :***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Infections et infestations | Infection (G3/4 : 5,7 %) |  |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G4 : 51,5 %) Anémie (G3/4 : 6,9 %) Thrombopénie (G4 : 0,5 %) | Neutropénie fébrile |  |
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité (G3/4 : 2,5 %) |  |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie |  |  |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (G3 : 3,7 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 2 %) |  |  |
| Affections cardiaques |  | Arythmie (G3/4 : 0,7 %) | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires |  | Hypotension (G3/4 : 0,7 %) |  |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 9,6 %) Vomissements (G3/4 : 7,6 %) Diarrhée (G3/4 : 6,4 %) Stomatite (G3/4 : 2 %) | Constipation |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie Altération des ongles (sévère 0,7 %) Réactions cutanées (G3/4 : 0,2 %) |  |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (sévère 0,5 %) |  |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (sévère 9,9 %) Rétention hydrique (sévère 0,7 %) Fièvre (G3/4 : 1,2 %) | Réactions au site d'injection Douleurs |  |
| Investigations |  | Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 2,1 %) Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3 %) | Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5 %) Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3 %) |

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 100 mg/m2 en association avec le trastuzumab :***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3/4 : 32 %). Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis |  |
| Troubles du  métabolisme et de la nutrition | Anorexie |  |
| Affections psychiatriques | Insomnie |  |
| Affections du système nerveux | Paresthésie. Céphalée. Dysgueusie. Hypoesthésie |  |
| Affections oculaires | Augmentation du larmoiement. Conjonctivite |  |
| Affections cardiaques |  | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires | Lymphoedème |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Épistaxis. Douleurs pharyngolaryngées. Rhinopharyngite. Dyspnée. Toux Rhinorrhée |  |
| Affections gastro-intestinales | Nausées. Diarrhée. Vomissements. Constipation. Stomatite. Dyspepsie. Douleurs abdominales |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie. Érythème. Rash. Altération des ongles |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie. Arthralgie. Douleurs des extrémités. Douleurs osseuses. Douleurs dorsales |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie. OEdème périphérique. Fièvre. Fatigue. Inflammation des muqueuses. Douleurs. Syndrome pseudogrippal. Douleur thoracique. Frissons | Léthargie |
| Investigations | Augmentation du poids |  |

***Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 100 mg/m2 en association avec le trastuzumab :***

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Très fréquent : la toxicité hématologique a été plus élevée chez les patientes recevant du trastuzumab et du docétaxel que chez celles recevant du docétaxel seul (neutropénie G3/4 : 32 % vs 22 %, selon les critères NCI-CTC). Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés puisque, selon la formule sanguine au nadir, le docétaxel en monothérapie à la dose de 100 mg/m2 est connu pour provoquer une neutropénie chez 97 % des patients, 76 % de grade 4. L'incidence des neutropénies fébriles/neutropénie avec sepsis était également augmentée chez les patientes traitées par le trastuzumab en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul (23 % vs 17 %).

*Affections cardiaques :*

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2 % des patientes ayant reçu du docétaxel associé au trastuzumab, par rapport à 0 % des patientes ayant reçu du docétaxel seul. Dans le bras docétaxel associé au trastuzumab, 64 % des patientes avaient reçu auparavant une anthracycline en traitement adjuvant, par rapport à 55 % dans le bras docétaxel seul.

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec la capécitabine :***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent |
| Infections et infestations |  | Candidoses buccales (G3/4 : < 1 %) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3/4 : 63 %) Anémie (G3/4 : 10 %) | Thrombopénie (G3/4 : 3 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4 : 1 %) Diminution de l'appétit | Déshydratation (G3/4 : 2 %) |
| Affections du système nerveux | Dysgueusie (G3/4 : < 1 %) Paresthésie (G3/4 : < 1 %) | Vertiges Céphalées (G3/4 : < 1 %) Neuropathie périphérique |
| Affections oculaires | Augmentation du larmoiement |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Douleurs pharyngo-laryngées (G3/4 : 2 %) | Dyspnée (G3/4 : 1 %) Toux (G3/4 : < 1 %) Épistaxis (G3/4 : < 1 %) |
| Affections gastro-intestinales | Stomatite (G3/4 : 18 %) Diarrhée (G3/4 : 14 %) Nausées (G3/4 : 6 %) Vomissements (G3/4 : 4 %) Constipation (G3/4 : 1 %) Douleurs abdominales (G3/4 : 2 %) Dyspepsie | Douleurs épigastriques Sécheresse de la bouche |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Syndrome mains-pieds (G3/4 : 24 %) Alopécie (G3/4 : 6 %) Altération des ongles (G3/4 : 2 %) | Dermatites Éruption érythémateuse (G3/4 : < 1 %) Décoloration des ongles Onycholyse (G3/4 : 1 %) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (G3/4 : 2 %) Arthralgie (G3/4 : 1 %) | Douleurs des extrémités (G3/4 : < 1 %) Douleurs dorsales (G3/4 : 1 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (G3/4 : 3 %) Fièvre (G3/4 : 1 %) Fatigue/ faiblesse (G3/4 : 5 %) OEdème périphérique (G3/4 : 1 %) | Léthargie Douleurs |
| Investigations |  | Diminution du poids Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 9 %) |

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec la prednisone ou la prednisolone :***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent |
| Infections et infestations | Infection (G3/4 : 3,3 %) |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3/4 : 32 %) Anémie (G3/4 : 4,9 %) | Thrombopénie (G3/4 : 0,6 %) Neutropénie fébrile |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité (G3/4 : 0,6 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2 %) Dysgueusie (G3/4 : 0 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0 %) |
| Affections oculaires |  | Augmentation du larmoiement (G3/4 : 0,6 %) |
| Affections cardiaques |  | Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4 : 0,3 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |  | Épistaxis (G3/4 : 0 %) Dyspnée (G3/4 : 0,6 %) Toux (G3/4 : 0 %) |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 2,4 %) Diarrhée (G3/4 : 1,2 %) Stomatite/pharyngite (G3/4 : 0,9 %) Vomissements (G3/4 : 1,2 %) |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie Altération des ongles (jamais sévère) | Éruption avec desquamation (G3/4 : 0,3 %) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques |  | Arthralgie (G3/4 : 0,3 %) Myalgie (G3/4 : 0,3 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue (G3/4 : 3,9 %) Rétention hydrique (sévère 0,6 %) |  |

***Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le traitement adjuvant avec DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) - données poolées :***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Infections et infestations | Infection (G3/4 : 2,4 %) Infection neutropénique (G3/4 : 2,6 %) |  |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie (G3/4 : 3 %) Neutropénie (G3/4 : 59,2 %) Thrombopénie (G3/4 : 1,6 %) Neutropénie fébrile (G3/4 : non déterminé) |  |  |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4 : 1,5 %) |  |  |
| Affections du système nerveux | Dysgueusie (G3/4 : 0,6 %) Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : < 0,1 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0 %) | Syncope (G3/4 : 0 %) Neurotoxicité (G3/4 : 0 %) Somnolence (G3/4 : 0 %) |
| Affections oculaires | Conjonctivite (G3/4 : < 0,1 %) | Larmoiement (G3/4 : < 0,1 %) |  |
| Affections cardiaques |  | Arythmie (G3/4 : 0,2 %) |  |
| Affections vasculaires | Vasodilatation (G3/4 : 0,5 %) | Hypotension (G3/4 : 0 %) Phlébite (G3/4 : 0 %) | Lymphoedème (G3/4 : 0 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |  | Toux (G3/4 : 0 %) |  |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 5 %) Stomatite (G3/4 : 6 %) Vomissements (G3/4 : 4,2 %) Diarrhée (G3/4 : 3,4 %) Constipation (G3/4 : 0,5 %) | Douleurs abdominales (G3/4 : 0,4 %) |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3/4 : < 0,1 %) Toxicité cutanée (G3/4 : 0,6 %) Altération des ongles (G3/4 : 0,4 %) |  |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (G3/4 : 0,7 %) Arthralgie (G3/4 : 0,2 %) |  |  |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Aménorrhée (G3/4 : non déterminé) |  |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (G3/4 : 10 %) Fièvre (G3/4 : non déterminé) OEdème périphérique (G3/4 : 0,2 %) |  |  |
| Investigations |  | Prise de poids (G3/4 : 0 %) Perte de poids (G3/4 : 0,2 %) |  |

***Description de certains effets indésirables pour le traitement adjuvant avec DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) :***

*Affections du système nerveux :*

Sur 84 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie dans l'étude cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316), les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 10 patientes après le suivi.

*Affections cardiaques :*

Dans l'étude TAX 316, 26 patientes dans le bras TAC (3,5 %) et 17 patientes dans le bras FAC (2,3 %) présentaient une insuffisance cardiaque congestive. Une insuffisance cardiaque congestive a été diagnostiquée chez toutes les patientes, plus de 30 jours après la période de traitement, à l'exception d'une patiente dans chaque bras. Deux patientes dans le bras TAC et 4 patientes dans le bras FAC sont décédées à cause d'une insuffisance cardiaque.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Dans l'étude TAX 316, des alopécies persistantes ont été rapportées pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie chez 687 patientes TAC et 645 patientes FAC. A la fin de la période de suivi, des alopécies persistaient chez 29 patientes TAC (4,2 %) et 16 patientes FAC (2,4 %).

*Affections des organes de reproduction et du sein :*

Dans l'étude TAX 316, sur les 202 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 121 patientes après le suivi.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Dans l'étude TAX 316, sur les 119 patientes ayant présenté un oedème périphérique dans le bras TAC, l'oedème périphérique persistait encore chez 19 patientes, et sur les 23 patientes ayant présenté un oedème périphérique dans le bras FAC, l'oedème périphérique persistait encore chez 4 patientes. Dans l'étude GEICAM 9805, sur les 5 patientes ayant présenté un lymphoedème à la fin de la chimiothérapie, le lymphoedème persistait encore chez 4 patientes après le suivi.

*Leucémie aiguë/Syndrome myélodysplasique :*

Après un suivi de 10 ans dans l'étude TAX 316, une leucémie aiguë a été rapportée chez 4 patientes TAC sur 744 et chez 1 patiente FAC sur 736. Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 patientes TAC sur 744 et 1 patiente FAC sur 736.

Après un suivi médian de 77 mois, sur 532 patientes, 1 patiente sur 532 (0,2 %) a présenté une leucémie aiguë ayant reçu l'association docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide dans l'étude GEICAM 9805. Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes ayant reçu l'association fluoro-uracile, doxorubicine et cyclophosphamide. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

*Complications neutropéniques :*

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence des neutropénies de grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques diminue chez des patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après amendement du protocole, rendant cette prophylaxie obligatoire dans le groupe TAC - étude GEICAM.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Complications neutropéniques chez des patientes recevant le protocole TAC avec ou sans prophylaxie primaire par G-CSF (GEICAM 9805) | | |
|  | Sans prophylaxie primaire par G-CSF (n = 111) n (%) | Avec prophylaxie primaire par G-CSF (n = 421) n (%) |
| Neutropénie (grade 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Neutropénie fébrile | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Infection neutropénique | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Infection neutropénique (grade 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

***Tableau des effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent |
| Infections et infestations | Infection neutropénique Infections (G3/4 : 11,7 %) |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie (G3/4 : 20,9 %) Neutropénie (G3/4 : 83,2 %) Thrombopénie (G3/4 : 8,8 %) Neutropénie fébrile |  |
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité (G3/4 : 1,7 %) |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4 : 11,7 %) |  |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 8,7 %) | Vertiges (G3/4 : 2,3 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 1,3 %) |
| Affections oculaires |  | Augmentation du larmoiement (G3/4 : 0 %) |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe |  | Troubles de l'audition (G3/4 : 0 %) |
| Affections cardiaques |  | Arythmie (G3/4 : 1,0 %) |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée (G3/4 : 19,7 %) Nausées (G3/4 : 16 %) Stomatite (G3/4 : 23,7 %) Vomissements (G3/4 : 14,3 %) | Constipation (G3/4 : 1,0 %) Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,0 %) OEsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,7 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3/4 : 4,0 %) | Rash, démangeaison (G3/4 : 0,7 %) Altération des ongles (G3/4 : 0,7 %) Desquamation (G3/4 : 0 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Léthargie (G3/4 : 19,0 %) Fièvre (G3/4 : 2,3 %) Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital : 1 %) |  |

***Description de certains effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :***

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 17,2 % et 13,5 % des patients sans tenir compte de l'utilisation du G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3 % des patients (10,7 % des cycles de chimiothérapie). La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 12,1 % et 3,4 % des patients ayant reçu du G-CSF en prophylaxie et chez 15,6 % et 12,9 % des patients n'ayant pas reçu de G-CSF (cf Posologie et Mode d'administration).

***Tableau des effets indésirables dans le cancer des voies aérodigestives supérieures pour DOCETAXEL 75 mg/m2 en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :***

*Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) :*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Infections et infestations | Infections (G3/4 : 6,3 %) Infections neutropéniques |  |  |
| Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) |  | Douleur cancéreuse (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3/4 : 76,3 %) Anémie (G3/4 : 9,2 %) Thrombopénie (G3/4 : 5,2 %) | Neutropénie fébrile |  |
| Affections du système immunitaire |  | Hypersensibilité (jamais sévère) |  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4 : 0,6 %) |  |  |
| Affection du système nerveux | Dysgueusie/parosmie Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 0,6 %) | Vertige |  |
| Affections oculaires |  | Augmentation du larmoiement Conjonctivite |  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe |  | Troubles de l'audition |  |
| Affections cardiaques |  | Ischémie myocardique (G3/4 : 1,7 %) | Arythmie (G3/4 : 0,6 %) |
| Affections vasculaires |  | Troubles veineux (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 0,6 %) Stomatite (G3/4 : 4 %) Diarrhée (G3/4 : 2,9 %) Vomissements (G3/4 : 0,6 %) | Constipation OEsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,6 %) Douleur abdominale Dyspepsie Hémorragie gastro-intestinale (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3/4 : 10,9 %) | Rash avec prurit Peau sèche Desquamation (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques |  | Myalgies (G3/4 : 0,6 %) |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Léthargie (G3/4 : 3,4 %) Fièvre (G3/4 : 0,6 %) Rétention hydrique OEdème |  |  |
| Investigations |  | Augmentation du poids |  |

*Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX 324) :*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Base de données MeDRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| Infections et infestations | Infection (G3/4 : 3,6 %) | Infections avec neutropénie |  |
| Tumeurs bénignes et malignes et non précisé (incluant kystes et polypes) |  | Douleur cancéreuse (G3/4 : 1,2 %) |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3/4 : 83,5 %) Anémie (G3/4 : 12,4 %) Thrombopénie (G3/4 : 4,0 %) Neutropénie fébrile |  |  |
| Affections du système immunitaire |  |  | Hypersensibilité |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4 : 12,0 %) |  |  |
| Affection du système nerveux | Dysgueusie/parosmie (G3/4 : 0,4 %) Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2 %) | Vertiges (G3/4 : 2,0 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4 %) |  |
| Affections oculaires |  | Augmentation du larmoiement | Conjonctivite |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Troubles de l'audition (G3/4 : 1,2 %) |  |  |
| Affections cardiaques |  | Arythmie (G3/4 : 2,0 %) | Ischémie myocardique |
| Affections vasculaires |  |  | Troubles veineux |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4 : 13,9 %) Stomatite (G3/4 : 20,7 %) Vomissements (G3/4 : 8,4 %) Diarrhée (G3/4 : 6,8 %) OEsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 12,0 %) Constipation (G3/4 : 0,4 %) | Dyspepsie (G3/4 : 0,8 %) Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2 %) Hémorragie gastro-intestinale (G3/4 : 0,4 %) |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3/4 : 4,0 %) Rash avec prurit | Peau sèche Desquamation |  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques |  | Myalgies (G3/4 : 0,4 %) |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Léthargie (G3/4 : 4,0 %) Fièvre (G3/4 : 3,6 %) Rétention hydrique (G3/4 : 1,2 %) OEdèmes (G3/4 : 1,2 %) |  |  |
| Investigations | Perte de poids |  | Augmentation du poids |

***Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :***

*Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :*

Des cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Une myélosuppression et d'autres effets indésirables hématologiques ont été rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à un sepsis ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

*Affections du système immunitaire :*

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

*Affections du système nerveux :*

De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

*Affections oculaires :*

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashs, scintillements, scotomes), se produisant typiquement au cours de la perfusion du produit et en association avec des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif ont été rapportés.

*Affections de l'oreille et du labyrinthe :*

De rares cas d'ototoxicité, de troubles de l'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

*Affections cardiaques :*

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

*Affections vasculaires :*

Des effets thromboemboliques veineux ont rarement été rapportés.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire d'évolution parfois fatale ont été rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

*Affections gastro-intestinales :*

De rares cas de déshydratation suite à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entérocolites en période de neutropénie ont été signalés. De rares cas d'iléus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

*Affections hépatobiliaires :*

De très rares cas d'hépatites parfois fatales ont été rapportés, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques préexistantes.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tels qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodermie généralement précédées par un lymphoedème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel. Des cas d'alopécie persistante ont été rapportés.

*Affections rénales et urinaires :*

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés.

Dans environ 20 % de ces cas, il n'y avait aucun facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë tel qu'une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, ou de troubles gastro-intestinaux.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés. Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un oedème pulmonaire ont rarement été rapportés.